

15. 4. 2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

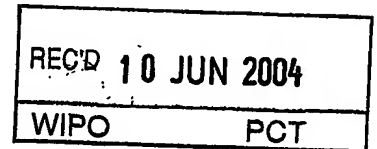
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年   4 月 1 5 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 1 1 0 5 6 1  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 3 - 1 1 0 5 6 1 ]

出 願 人            中 外 製 薬 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

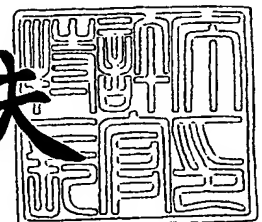


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年   5 月 2 7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出 証 番 号    出 証 特 2 0 0 4 - 3 0 4 5 0 0 5

【書類名】 特許願

【整理番号】 030690

【提出日】 平成15年 4月15日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K

【発明者】

    【住所又は居所】 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会  
社内

    【氏名】 川邊 良樹

【発明者】

    【住所又は居所】 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会  
社内

    【氏名】 足達 雄一郎

【特許出願人】

    【識別番号】 000003311

    【氏名又は名称】 中外製薬株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100089705

    【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル2  
06区 ユアサハラ法律特許事務所

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 社本 一夫

    【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

    【識別番号】 100076691

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 増井 忠次

【選任した代理人】

【識別番号】 100075270

【弁理士】

【氏名又は名称】 小林 泰

【選任した代理人】

【識別番号】 100080137

【弁理士】

【氏名又は名称】 千葉 昭男

【選任した代理人】

【識別番号】 100096013

【弁理士】

【氏名又は名称】 富田 博行

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051806

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0107764

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 糖尿病治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 1 種又は 2 種以上の幹細胞動員因子を有効成分とする糖尿病治療剤。

【請求項 2】 幹細胞動員因子がコロニー刺激因子である請求項 1 に記載の糖尿病治療剤。

【請求項 3】 コロニー刺激因子が顆粒球コロニー刺激因子である請求項 2 に記載の糖尿病治療剤。

【請求項 4】 1 種又は 2 種以上の幹細胞動員因子を有効成分とする膵臓ランゲルハンス島  $\beta$  細胞再生剤。

【請求項 5】 幹細胞動員因子がコロニー刺激因子である請求項 4 に記載の再生剤。

【請求項 6】 コロニー刺激因子が顆粒球コロニー刺激因子である請求項 5 に記載の再生剤。

【請求項 7】 1 種又は 2 種以上の幹細胞動員因子を有効成分とする膵臓ランゲルハンス島  $\beta$  細胞破壊抑制剤。

【請求項 8】 幹細胞動員因子がコロニー刺激因子である請求項 7 に記載の抑制剤。

【請求項 9】 コロニー刺激因子が顆粒球コロニー刺激因子である請求項 8 に記載の抑制剤。

【請求項 10】 (a) 1 種又は 2 種以上の幹細胞動員因子を投与後、幹細胞を採取する工程、および

(b) 採取された幹細胞を膵臓ランゲルハンス島  $\beta$  細胞に分化誘導する工程、を含む膵臓ランゲルハンス島  $\beta$  細胞の製造方法。

【請求項 11】 糖尿病治療剤を製造するための 1 種又は 2 種以上の幹細胞動員因子の使用。

【請求項 12】 膵臓ランゲルハンス島  $\beta$  細胞再生剤を製造するための 1 種又は 2 種以上の幹細胞動員因子の使用。

【請求項 13】 膵臓ランゲルハンス島  $\beta$  細胞破壊抑制剤を製造するための 1 種又は 2 種以上の幹細胞動員因子の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【従来の技術】

糖尿病は、インスリン作用の不足による慢性高血糖に、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群である。代謝異常の長期間にわたる持続は特有の合併症を来たしやすく、動脈硬化症をも促進する。糖尿病は I 型および II 型に大別できる。I 型は発症機構として膵ランゲルハンス島  $\beta$  細胞破壊を特徴とし、II 型はインスリン分泌低下とインスリン感受性の低下（インスリン抵抗性）の両者が発症に関わっている。膵ランゲルハンス島  $\beta$  細胞は、ランゲルハンス島（膵島）を構成する 4 つの分泌細胞（ $\alpha$  細胞、 $\beta$  細胞、 $\delta$  細胞、PP 細胞）の 1 つであり、インスリンを分泌している。

【0002】

本邦における糖尿病患者は約 200 万人いるといわれている。糖尿病に対する治療方法としては、食事療法、運動療法およびインスリンを含む薬物療法が用いられている。これらの療法により糖尿病はある程度コントロールできるが、それぞれの療法にはいまだ問題点が存在している。

【0003】

すなわち、食事療法はカロリー制限さらには腎症を合併している場合タンパク質制限を行うが、この療法は毎日長期間にわたって続けなければならない。その上、患者本人あるいはその家族によってその大部分がコントロールされるため、脱落例も多いことが問題になっている。

【0004】

運動療法もまた毎日続けることが重要だが、運動療法のみで食事療法がおろそかになると、食欲増加により糖尿病コントロールにはかえって逆効果である。

薬物療法としては、I 型および II 型糖尿病の一部にインスリンが用いられている。しかし、血糖の低下には劇的な効果を有するが、連日の自己注射が必要であり対症治療でしかない。経口血糖下降剤にはスルフォニル尿素（SU）薬、ピ

グアナイド薬等がある。しかしながら、SU薬には漫然と使用することによる $\beta$ 細胞の疲弊、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシスの副作用の問題等がある。いずれの薬物も、対照的な治療として使用されているものであり、根本的な治療薬は存在しないのが現状である。近年、インスリン抵抗性改善薬として開発されたチアゾリジン誘導体もまた副作用が多く、有効例と無効例がはっきりと分かれる傾向にある。

#### 【0005】

現在、根本的な治療という概念で、胎性幹細胞を用いた $\beta$ 細胞移植あるいは膵組織内 $\beta$ 細胞前駆体に特定の遺伝子を発現させることによる分化誘導療法の試みが前臨床段階である。

#### 【0006】

近年、骨髄中にある幹細胞が多能性を有し、血管あるいは心筋細胞等に分化することが明らかになってきた。また、内胚葉組織である腸管細胞や膵臓 $\beta$ 細胞にも骨髄由来細胞が分化し、再生に関与することが明らかになってきた。

#### 【0007】

ヒトG-CSFは顆粒球系造血幹細胞の分化誘導因子として発見された造血因子であり、生体内では好中球造血を促進することから、骨髄移植や癌化学療法後の好中球減少症治療剤として臨床応用されている。また、上記作用のほかにもヒトG-CSFは幹細胞に作用してその分化増殖を刺激する作用や骨髄中の幹細胞を末梢血中に動員する作用がある。実際に後者の作用に基づいて、臨床の現場では強力な化学療法を施行した後の癌患者の造血回復促進を目的として、ヒトG-CSFにより動員された末梢血造血幹細胞を移植する末梢血幹細胞移植術が行われている。

#### 【0008】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、従来の糖尿病の治療法と比較して簡便、安全かつ効果的な治療方法を提供することを目的とする。

#### 【0009】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、G-CSFの幹細胞動員作用を利用して破壊された臓器等の修復効果について検討した。その結果、破壊された膵臓ランゲルハンス島β細胞がG-CSF投与により修復され、G-CSFが糖尿病治療剤として有用であることを見出した。本発明はこの知見に基づき完成したものである。

#### 【0010】

すなわち、本発明は、幹細胞動員因子を有効成分とする糖尿病治療剤を提供するものである。

また、本発明は、幹細胞動員因子を有効成分とする膵臓ランゲルハンス島β細胞再生剤を提供する。

#### 【0011】

さらに、本発明は、幹細胞動員因子を有効成分とする膵臓ランゲルハンス島β細胞破壊抑制剤を提供する。

さらに、本発明は、(a) 幹細胞動員因子を投与後、幹細胞を採取する工程、および(b) 採取された幹細胞を膵臓ランゲルハンス島β細胞に分化誘導する工程、を含む膵臓ランゲルハンス島β細胞の製造方法を提供する。

#### 【0012】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の糖尿病治療剤は、幹細胞動員因子を有効成分とする。

本発明の糖尿病治療剤が対象とする糖尿病は特に限定されず、I型糖尿病とII型糖尿病のどちらでもよいが、好ましくはII型糖尿病である。

#### 【0013】

幹細胞としては、胚幹細胞(ES細胞)、膵臓導管に有る未分化な細胞、肝臓の肝幹細胞、腸管幹細胞などを挙げることができる。

幹細胞動員因子は幹細胞動員作用を有する限りどのようなものを用いてもよい。幹細胞動員因子の具体的な例としては、例えば、コロニー刺激因子(顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)など)、幹細胞因子(SCF)などを挙げることができるが、好ましくはコロニー刺激因子であり、さらに好ましくは顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)である。

## 【0014】

本発明の糖尿病治療剤の有効成分であるG-CSFは、どのようなG-CSFでも用いることができるが、好ましくは高度に精製されたG-CSFであり、より具体的には、哺乳動物G-CSF、特にヒトG-CSFと実質的に同じ生物学的活性を有するものである。G-CSFの由来は特に限定されず、天然由来のG-CSF、遺伝子組換え法により得られたG-CSFなどを用いることができるが、好ましくは遺伝子組換え法により得られたG-CSFである。遺伝子組換え法により得られるG-CSFには、天然由来のG-CSFとアミノ酸配列が同じであるもの（配列番号1を参照）、あるいは該アミノ酸配列中の1または複数のアミノ酸を欠失、置換、付加等したもので、天然由来のG-CSFと同様の生物学的活性を有するもの等であってもよい。アミノ酸の欠失、置換、付加などは当業者に公知の方法により行うことが可能である。例えば、当業者であれば、部位特異的変異誘発法（Gotoh, T. et al. (1995) Gene 152, 271-275; Zoller, M.J. and Smith, M. (1983) Methods Enzymol. 100, 468-500; Kramer, W. et al. (1984) Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456; Kramer, W. and Fritz, H.J. (1987) Methods Enzymol. 154, 350-367; Kunkel, T.A. (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 82, 488-492; Kunkel (1988) Methods Enzymol. 85, 2763-2766) などを用いて、G-CSFのアミノ酸に適宜変異を導入することにより、G-CSFと機能的に同等なポリペプチドを調製することができる。また、アミノ酸の変異は自然界においても生じうる。一般的に、置換されるアミノ酸残基においては、アミノ酸側鎖の性質が保存されている別のアミノ酸に置換されることが好ましい。例えばアミノ酸側鎖の性質としては、疎水性アミノ酸（A、I、L、M、F、P、W、Y、V）、親水性アミノ酸（R、D、N、C、E、Q、G、H、K、S、T）、脂肪族側鎖を有するアミノ酸（G、A、V、L、I、P）、水酸基含有側鎖を有するアミノ酸（S、T、Y）、硫黄原子含有側鎖を有するアミノ酸（C、M）、カルボン酸及びアミド含有側鎖を有するアミノ酸（D、N、E、Q）、塩基含有側鎖を有するアミノ酸（R、K、H）、芳香族含有側鎖を有するアミノ酸（H、F、Y、W）を挙げることができる（括弧内はいずれもアミノ酸の一字標記を表す）。あるアミノ酸配列に対する1又は複数個のアミノ酸残基の欠



失、付加及び／又は他のアミノ酸による置換により修飾されたアミノ酸配列を有するポリペプチドがその生物学的活性を維持することはすでに知られている (Mark, D.F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1984) 81, 5662-5666; Zoller, M.J. & Smith, M. Nucleic Acids Research (1982) 10, 6487-6500; Wang, A. et al., Science 224, 1431-1433; Dalbadie-McFarland, G. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1982) 79, 6409-6413)。

#### 【0015】

又、G-CSFと他のタンパク質との融合タンパク質を用いることも可能である。融合ポリペプチドを作製するには、例えば、G-CSFをコードするDNAと他のタンパク質をコードするDNAをフレームが一致するように連結してこれを発現ベクターに導入し、宿主で発現させればよい。本発明のG-CSFとの融合に付される他のタンパク質としては、特に限定されない。

#### 【0016】

又、化学修飾したG-CSFを用いることも可能である。化学修飾したG-CSFの例としては、例えば、糖鎖の構造変換・付加・欠失操作を行ったG-CSFや、ポリエチレングリコール・ビタミンB12等、無機あるいは有機化合物等の化合物を結合させたG-CSFなどを挙げることができる。

#### 【0017】

本発明で用いるG-CSFは、いかなる方法で製造されたものでもよく、例えば、ヒト腫瘍細胞やヒトG-CSF産生ハイブリドーマの細胞株を培養し、これから種々の方法で抽出し分離精製したG-CSF、あるいは遺伝子工学的手法により大腸菌、イースト菌、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO細胞)、C127細胞、COS細胞、ミエローマ細胞、BHK細胞、昆虫細胞、などに産生せしめ、種々の方法で抽出し分離精製したG-CSFなどを用いることができる。本発明において用いられるG-CSFは、遺伝子工学的手法により製造されたG-CSFが好ましく、哺乳動物細胞 (特にCHO細胞) を用いて製造されたG-CSFが好ましい (例えば、特公平1-44200号公報、特公平2-5395号公報、特開昭62-129298号公報、特開昭62-132899号公報、特開昭62-236488号公報、特開昭64-85098号公報)。

## 【0018】

本発明の糖尿病治療剤には、その投与方法や剤型に応じて必要により、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤、吸着防止剤、海面活性化剤、希釈剤、賦形剤、pH調整剤、無痛化剤、緩衝剤、含硫還元剤、酸化防止剤等を適宜添加することができる。

## 【0019】

懸濁剤の例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等を挙げることができる。

## 【0020】

溶液補助剤としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マグロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステル等を挙げることができる。

## 【0021】

安定化剤としては、デキストラン40、メチルセルロース、ゼラチン、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム等を挙げることができる。

等張化剤としては例えば、D-マンニトール、ソルビート等を挙げることができる。

## 【0022】

保存剤としては例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等を挙げることができる。

## 【0023】

吸着防止剤としては例えば、ヒト血清アルブミン、レシチン、デキストラン、エチレンオキサイド・プロピレンオキサイド共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエチレングリコール等を挙げることができる。

## 【0024】

含硫還元剤としては例えば、N-アセチルシステイン、N-アセチルホモシステイン、チオクト酸、チオジグリコール、チオエタノールアミン、チオグリセロール、チオソルビトール、チオグリコール酸及びその塩、チオ硫酸ナトリウム、グルタチオン、炭素原子数1～7のチオアルカン酸等のスルフヒドリル基を有するもの等が挙げられる。

#### 【0025】

酸化防止剤としては例えば、エリソルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、 $\alpha$ -トコフェロール、酢酸トコフェロール、L-アスコルビン酸及びその塩、L-アスコルビン酸パルミテート、L-アスコルビン酸ステアレート、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、没食子酸トリアミル、没食子酸プロピルあるいはエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム(EDTA)、ピロリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム等のキレート剤が挙げられる。

#### 【0026】

さらには、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩；クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、酢酸ナトリウムなどの有機塩などの通常添加される成分を含んでいてもよい。

#### 【0027】

本発明の糖尿病治療剤は、注射剤（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、腹腔内、など）として、または経皮、経粘膜、経鼻などの投与に適した剤形、又は経口投与に適した剤形（錠剤、カプセル剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤など）として投与することが可能である。本発明は投与経路や剤形などによって限定されるものではない。

#### 【0028】

本発明のG-C-S-Fを有効成分とする糖尿病治療剤の投与量、投与回数は対象の疾患患者の病状を配慮して当業者が適宜決定することができるが、通常、成人一人あたり0.1～500  $\mu\text{g/kg/day}$ 、好ましくは1～50  $\mu\text{g/kg/day}$ の用量でG-C-S-Fを投与することができる。投与回数は一週間に1～7日間投与することがで

きる。しかし、本発明はヒト G-CSF の用量によって限定されるものではない。

#### 【0029】

本発明の糖尿病治療剤を投与することにより骨髓中および末梢血中の幹細胞を増加させた後、細胞を集めて試験管内で  $\beta$  細胞に分化誘導させることが可能である。分化誘導させた  $\beta$  細胞は体内に戻して治療に用いることができる。

#### 【0030】

ヒト G-CSF はすでに好中球減少症治療剤などとして臨床応用されているため、ヒト G-CSF を投与することは、末梢血中に幹細胞を動員し、破壊された膵  $\beta$  細胞を補うことに特に好適である。

#### 【0031】

幹細胞動員因子以外の  $\beta$  細胞再生因子を投与する場合、同時にヒト G-CSF を投与することにより治療効果の増大が考えられる。幹細胞動員因子を用いた糖尿病の治療は、SU 薬、ビグアナイド薬およびチアゾリジン誘導体薬等、現在糖尿病に用いられている薬物の投与とともに進めてもその治療効果が増大することが期待できる。さらに、複数の幹細胞動員因子を同時に投与することも可能である。又、遺伝子治療との併用も可能である。

#### 【0032】

実施例 1 および図 2 に示すように、糖尿病モデルマウスにおいては膵  $\beta$  細胞が破壊されているが、G-CSF を投与することにより、ある程度の  $\beta$  細胞の存在が確認された。したがって、本発明の糖尿病治療剤は、膵臓ランゲルハンス島  $\beta$  細胞の破壊抑制剤または再生剤としても有効である。

#### 【0033】

さらに、本発明は、幹細胞動員因子を投与後に、幹細胞を採取し、採取された幹細胞を膵臓ランゲルハンス島  $\beta$  細胞に分化誘導することを特徴とする膵臓ランゲルハンス島  $\beta$  細胞の製造方法に関するものである。

#### 【0034】

幹細胞は公知の方法、例えば末梢血から単核球を分取する方法や、CD34、c-kit 又は CD133 などの幹細胞マーカーをもった血液をソーティングし

て幹細胞画分とする方法などにより採取することが可能である。

#### 【0035】

膵臓ランゲルハンス島 $\beta$ 細胞に分化誘導する方法としては、特に限定されないが、膵臓ランゲルハンス島 $\beta$ 細胞分化誘導因子と共に培養する方法、膵臓ランゲルハンス島 $\beta$ 細胞分化誘導因子を幹細胞に処置する方法、細胞融合により増殖させる方法などを挙げることができる。

#### 【0036】

本発明に用いる膵臓ランゲルハンス島 $\beta$ 細胞分化因子は、幹細胞を膵臓ランゲルハンス島 $\beta$ 細胞に分化誘導できる因子であれば特に限定されない。そのような因子の具体例としては、例えば、bFGF、Reg遺伝子、TGF、IGF1、アクチビンA、NGF、VEGF、インターフェロンなどが挙げられる。

#### 【0037】

本発明の方法は自己の骨髄細胞を $\beta$ 細胞に分化誘導させるので、現在考えられている胎性幹細胞を用いた $\beta$ 細胞移植よりも拒絶反応が少なく、倫理的な面でも優れていると考えられる。さらに、根本治療となり得るので、糖尿病患者をインスリン注射から解放することが可能となり、生活の質を著しく改善し得る。

#### 【0038】

##### 【実施例】

以下、本発明を実験例をあげて説明する。

##### 実験例 1

マウスにストレプトゾシンを100 mg/kgの用量で腹腔内投与することによって、膵臓の細胞を破壊して糖尿病モデルを作製した。ストレプトゾシン投与一日後からG-CSF 300  $\mu$ g/kgあるいは溶媒を1日1回皮下に連日9日間投与した。ストレプトゾシン投与前、投与1、2、4、7、14および22日後に血中グルコース濃度の測定を行った。結果を図1に示す。ストレプトゾシン投与マウスではストレプトゾシン投与後より血中グルコース濃度が上昇するが、G-CSF投与群では溶媒投与群と比較して血中グルコース濃度が低値であった。

#### 【0039】

さらに、同様な実験でストレプトゾシンを160 mg/kgの用量で腹腔内投与し、

投与翌日よりG-CSF 300  $\mu$ g/kgあるいは溶媒を1日1回皮下に連日8日間投与した。ストレプトゾシン投与2週後に膵臓を摘出して凍結切片を作製し、抗インスリン抗体で免疫染色することによって膵ランゲルハンス島の $\beta$ 細胞を染色し、正常マウス膵臓と比較した。結果を図2に示す。ストレプトゾシン投与により、溶媒投与群では $\beta$ 細胞が破壊されているが(右上図)、G-CSF投与群ではある程度の $\beta$ 細胞の存在が認められた(右下図)。これは、ストレプトゾシンによる膵臓ランゲルハンス島 $\beta$ 細胞の破壊がG-CSF投与によって減少あるいは破壊された $\beta$ 細胞が再生するからであると考えられる。

#### 【0040】

##### 【発明の効果】

本発明により、糖尿病の根本治療が期待でき、患者の生活の質を著しく改善し得る。本発明による治療は、従来の治療法と比較して、簡便、安全かつ効果的である。

#### 【0041】

##### 【配列表】

##### SEQUENCE LISTING

<110> Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha

<120> Agent for treating Diabetes Mellitus

<130> 030690

<160> 1

<210> 1

<211> 174

<212> PRT

<213> Human

&lt;400&gt; 1

Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys  
 1 5 10 15  
 Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln  
 20 25 30  
 Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val  
 35 40 45  
 Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser Cys  
 50 55 60  
 Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His Ser  
 65 70 75 80  
 Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser  
 85 90 95  
 Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp  
 100 105 110  
 Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro  
 115 120 125  
 Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe  
 130 135 140  
 Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe  
 145 150 155 160  
 Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170

## 【図面の簡単な説明】

【図 1】 G-C S F 投与が血中グルコース濃度に与える影響を示すグラフである。

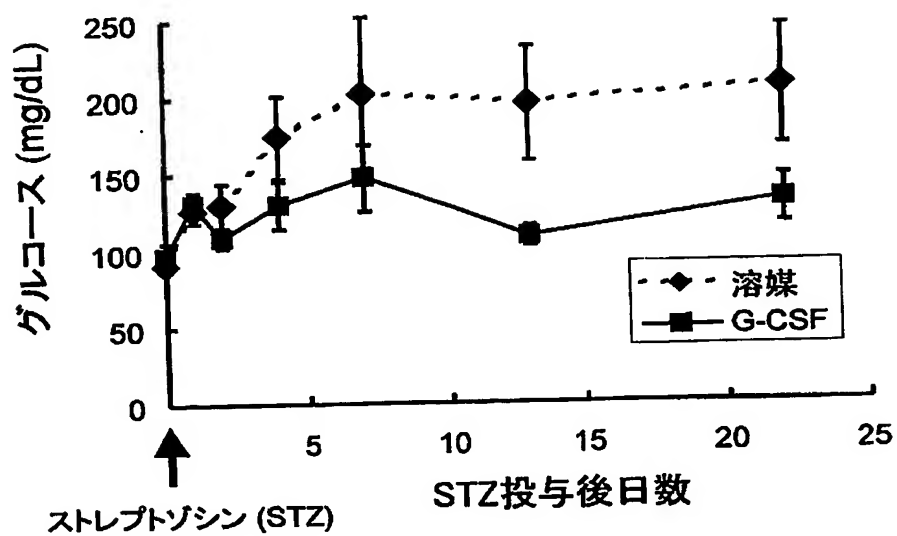
【図 2】 膵ランゲルハンス島  $\beta$  細胞を抗インスリン抗体で免疫染色した図である。左図は正常マウス組織、右上図はストレプトゾシン投与後溶媒を投与し

たマウス組織、右下図はストレプトゾシン投与後 G - C S F を投与したマウス組織を示す。

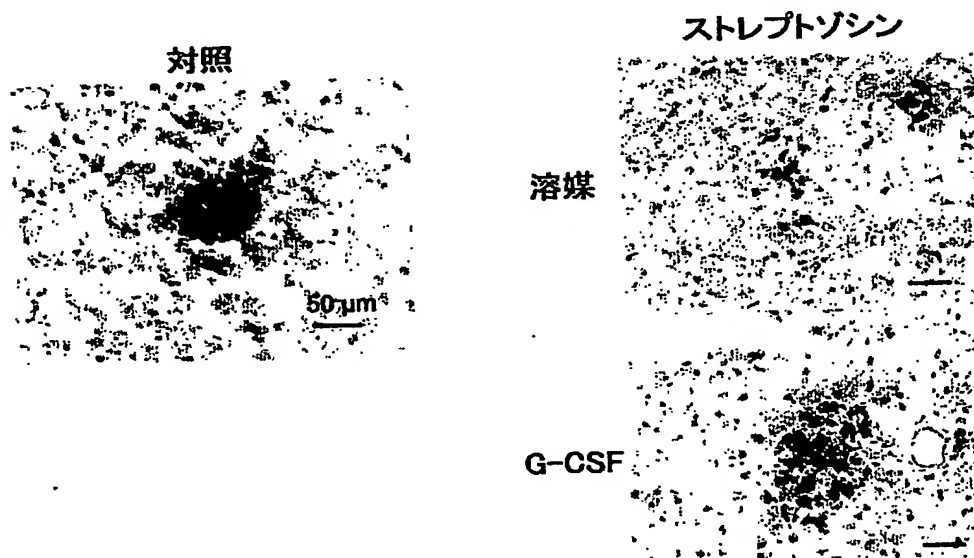


【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 従来の糖尿病の治療法と比較して簡便、安全かつ効果的な治療方法を提供すること。

【解決手段】 1種又は2種以上の幹細胞動員因子を投与することにより、破壊された膵臓ランゲルハンス島 $\beta$ 細胞が簡便かつ安全に修復される。よって、1種又は2種以上の幹細胞動員因子を有効成分とする本発明の治療剤は、糖尿病の治療に有用である。このような幹細胞動員因子としては、例えばG-CSFのようなコロニー刺激因子が挙げられる。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 1 1 0 5 6 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 3 3 1 1 ]

1. 変更年月日  
[変更理由]

住 所  
氏 名

1 9 9 0 年 9 月 5 日  
新規登録  
東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号  
中外製薬株式会社